

АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ СУЧАСНОЇ МЕДИЦИНИ: ТОМ 23, ВИПУСК 3 (83), 2023

ВІСНИК Української медичної стоматологічної академії

НАУКОВО-ПРАКТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Заснований в 2001 році

Виходить 4 рази на рік

Зміст

КЛІНІЧНА ТА ПРОФІЛАКТИЧНА МЕДИЦИНА

Asgarov I.M.	4
THE EFFECTIVENESS OF 120-140 J/CM ENERGY DENSITY FOR THE ENDOVENOUS LASER ABLATION IN PATIENTS WITH DIABETES MELLITUS	
Knanaliyeva N.F.¹, Sultanova M.C.², Qarayeva S.Z.²	7
ULTRASOUND SCANNING AS ESSENTIAL DIAGNOSTIC TOOL FOR PEDIATRIC LUNG CONDITIONS IN INFANTS	
Sultanova M.M.¹, Hasanova R.M.², Agayeva A.M.¹	12
ORGANIZATION OF PREVENTION, EARLY DETECTION AND TREATMENT OF GENETICALLY DETERMINED OPHTHALMOLOGICAL PROBLEMS IN AZERBAIJAN	
Гнатейко О.З., Чайковська Г.С., Лук'яненко Н.С., Кеч Н.Р.	15
ПОРІВНЯЛЬНА КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ З ЕКОЛОГІЧНО ЗАБРУДНЕНОГО РАЙОНУ ХІМІЧНИМИ ЧИННИКАМИ	
Nesen A.O.¹, Kirienko A.N.¹, Semenovych P.S.¹, Shkapo V.L.¹, Kirienko D.A.², Tovazhnianska V.D.³	21
SEX-SPECIFIC ASPECTS OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS IN COMORBIDITY WITH HYPERTENSION	
Ліпкан Н.Г.^{1,2}, Кучменко О.Б.¹	26
ОСОБЛИВОСТІ ГЕМОДИНАМІКИ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНОЮ СЕРЦЕВОЮ НЕДОСТАТНІСТЮ З ВРАХУВАННЯМ СТАТЕВОГО ДИМОРФІЗМУ	
Перепака Є.О., Лазоришинець В.В.	31
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ ЗАСТОСУВАННЯ СТИМУЛЯЦІЇ ПРОВІДНОЇ СИСТЕМИ СЕРЦЯ ТА ПРАВОШЛУНОЧКОВОЇ МІОКАРДІАЛЬНОЇ СТИМУЛЯЦІЇ У ПАЦІЄНТІВ З БРАДИАРИТМІЯМИ	
Руденко М. Л.	37
ВИВЧЕННЯ ОСОБЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗАЦІЇ СИСТЕМИ НАДАННЯ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ КАРДІОХІРУРГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ПІД ЧАС ВОЄННОГО СТАНУ	
Семенових П.С., Несен А.О., Савічева К.О., Щеняєвська О.М., Шкапо В.Л.	42
ГЕНЕТИЧНІ АСПЕКТИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЇ РІВНОВАГИ У ХВОРИХ НА ДІАБЕТИЧНУ ХВОРОБУ НИРОК	
Супрун А. С.	45
ВПЛИВ ПАРАВЕРТЕБРАЛЬНОЇ БЛОКАДИ НА ПЕРЕБІГ РАНЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ ПРИ ОПЕРАТИВНОМУ ВТРУЧАННІ З ПРИВОДУ ЗЛОЯКІСНИХ НОВОУТВОРЕНЬ ЛЕГЕНЬ В УМОВАХ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ АНЕСТЕЗІЇ СЕВОФЛУРАНОМ	
Танасієнко П.В.¹, Гур'єв С.О.², Скобенко Є.О.³	54
ТРАВМОГЕНЕЗ ПОШКОДЖЕНЬ У ПАЦІЄНТІВ З ПЕРЕЛОМАМИ ДОВГИХ КІСТОК НА ТЛІ COVID-19	
Фаріон-Навоольська О.В.	58
РЕАБІЛІТАЦІЯ ПАЦІЄНТІВ З НЕСТАБІЛЬНІСТЮ ШИЙНОГО ТА ПОПЕРЕКОВОГО ВІДДІЛІВ ХРЕБТА ЗА ДОПОМОГОЮ РОБОТИЗОВАНОЇ СТАБІЛОМЕТРИЧНОЇ ПЛАТФОРМИ ТУМО	
Хміль С.В., Петришин Н.Я.	63
ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ СТИМУЛЯЦІЇ СУПЕРОВУЛЯЦІЇ ЗА ДОВГИМ ПРОТОКОЛОМ ІЗ АГОНІСТОМ ГОНАДОТРОПІН-РИЛІЗИНГ-ГОРМОНУ У ЖІНОК ІЗ БЕЗПЛІДДЯМ НА ТЛІ ЛЕЙОМІОМИ МАТКИ ТА ХРОНІЧНОГО ЕНДОМЕТРИТУ	
Хміль С.В., Терпецька Н.Ю.	68
КЛІНІЧНІ РЕЗУЛЬТАТИ У ПАЦІЄНТОК ЗІ ЗНИЖЕНИМ ОВАРІАЛЬНИМ РЕЗЕРВОМ У ПРОТОКОЛАХ ДОПОМІЖНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ТЕХНОЛОГІЙ	
SOЦІАЛЬНА МЕДИЦИНА ТА ОРГАНІЗАЦІЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я	
Khalilov N.G.	73
PECULIARITIES OF DRUG SUPPLY IN THE COMPULSORY HEALTH INSURANCE SYSTEM	

Звягольська І.М.¹, Дерев'янюк Т.В.², Полянська В.П.¹.....	193
МЕДИКО-МІКРОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ ВОДНОГО ФАКТОРУ НА ЗДОРОВ'Я ЛЮДИНИ У РЕАЛІЯХ СЬОГОДЕННЯ	
Лисенко Р.Б.¹, Рябушко Р. М.¹, Оксак Г. А.², Щербань Д. А.², Скрипник Г. Ю.², Степанчук А. П.¹.....	198
ДІАГНОСТИКА ТА ЛІКУВАННЯ ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕРИФЕРИЧНИХ АРТЕРІЙ У ХВОРИХ ІЗ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ	
Мозильник А. І., Животовська Л. В., Тарасенко К. В., Бойко Д. І., Сонник Є. Г., Архиповець О. О.	203
ПОСТТРАВМАТИЧНИЙ СТРЕСОВИЙ РОЗЛАД: НАЙАКТУАЛЬНІША ПРОБЛЕМА СЬОГОДЕННЯ	
Смаглюк Л. В., Ляховська А. В., Смаглюк В. І., Трофименко М. І.	212
КРИТЕРІЇ ПЕРСОНІФІКОВАНОГО ПІДХОДУ ДО ПЛАНУВАННЯ РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У ОРТОДОНТИЧНИХ ПАЦІЄНТІВ	
Ткаченко М.В., Бабаніна М.Ю., Волченко Г.В., Кітура Є.М., Кир'ян О.А.....	217
СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОТИЗАПАЛЬНУ ТА УРАТЗНИЖУВАЛЬНУ ТЕРАПІЮ ПОДАГРИ	
Шаєнко Д.П.	225
РЕТЕНЦІЯ МОЛЯРІВ НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ. ЕТІОЛОГІЧНІ ЧИННИКИ, СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ ДІАГНОСТИКИ ТА ЛІКУВАННЯ	
Штробля В.В.¹, Філіп С.С.¹, Луценко Р.В.².....	231
УНІВЕРСАЛЬНІ МОЖЛИВОСТІ КАРБОКСИТЕРАПІЇ В МЕДИЦИНІ	
ЛЕКЦІЇ	
Демидчук А.С.¹, Шамало С.М.¹, Гончарук О.О.², Кураєва А.В.¹, Макаренко О.М.³.....	237
ГЛІОЦИТИ ГОЛОВНОГО МОЗГУ: ЦИТОЛОГІЧНІ І ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ	
ОБМІН ДОСВІДОМ	
Акімов О.Є.¹, Кузнецова Т.Ю.^{1,2}, Соловейова Н.В.¹, Міщенко А.В.¹, Заколадна О.Е.¹, Соловейов В.В.³.....	246
РОЛЬ ЦИНКУ В ОРГАНІЗМІ ЛЮДИНИ ТА ШЛЯХИ ПОДОЛАННЯ ЙОГО ДЕФІЦИТУ	
Ждан В.М., Лебідь В.Г., Іщайкіна Ю.О., Кир'ян О.А.	250
ОСТЕОАРТРИТ КОЛІННИХ СУГЛОБІВ – ВПЛИВ СУПУТНЬОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ КОМОРБІДНІЙ ПАТОЛОГІЇ	
Чайковська Г.С., Гнатейко О.З., Акоп'ян Г.Р., Міхель В.Д.*.....	260
ОФТАЛЬМОЛОГІЧНІ ЗМІНИ АЛГОРИТМУ ДІАГНОСТИКИ РІДКІСНИХ (ОРФАННИХ) ЗАХВОРЮВАНЬ У ДІТЕЙ	
Шейко В.І., Кучменко О.Б., Гавій В.М., Пасічник С.В.	265
ІНФРАЧЕРВОНА СПЕКТРОСКОПІЯ ТА ЇЇ ЗАСТОСУВАННЯ В МЕДИКО-БІОЛОГІЧНИХ ДОСЛІДЖЕННЯХ	
КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК	
Фесенко М. Є.¹, Щербань О. А.², Козакевич В. К.¹, Зюзіна Л. С.¹, Калюжка О. І.¹.....	270
СИНДРОМ ВІЛЬЯМСА В ПРАКТИЦІ ПЕДІАТРА	
Шаєнко З. О.	273
ЗАСТОСУВАННЯ НАНОДИСПЕРСНОГО ДЕРМАТОТРОПНОГО ГЕЛЮ У КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ТРОФІЧНИХ УРАЖЕНЬ НИЖНІХ КІНЦІВОК У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ	

DOI 10.31718/2077-1096.23.3.217

УДК 616.72-002.78-085

Ткаченко М.В., Бабаніна М.Ю., Волченко Г.В., Кітура Є.М., Кир'ян О.А.

СУЧАСНИЙ ПОГЛЯД НА ПРОТИЗАПАЛЬНУ ТА УРАТЗНИЖУВАЛЬНУ ТЕРАПІЮ ПОДАГРИ

Полтавський державний медичний університет

У статті наводиться огляд нових та перспективних препаратів для протизапальної та уратзнижувальної терапії подагри – як уже зареєстрованих та застосовуваних у клінічній практиці, так і тих що знаходяться на етапах впровадження або клінічного дослідження та демонструють свою високу ефективність та безпеку. Показано сучасні підходи до терапії подагри, що отримали своє відображення у зарубіжних та вітчизняних клінічних рекомендаціях. Акцент зроблений на безпеці та ефективності колхіцину при подагричному артриті та його кардіопротективних властивостях у пацієнтів, які страждають на подагру у поєднанні із серцево-судинною патологією. Наведено відомості про ефективність нового протизапального засобу для симптоматичної терапії подагри – канакінумабу. Ефективність та безпека анакінри дозволяє розглядати її як перспективну альтернативу традиційному підходу до протизапальної терапії подагри. Рилонацепт дозволяє лікарям сформуувати більше потенційних алгоритмів лікування у популяції пацієнтів з подагрою, що важко піддається традиційній терапії. Наведено історичні відомості про застосування адренкортикотропного гормону як протизапального агенту при подагрі. Надано інформацію про резервні, нові та перспективні уратзнижувальні препарати. Фокус зроблено на безпеці та ефективності фебуксостату, підтверджених результатами останніх великих рандомізованих клінічних досліджень. Розглянуто інші препарати, що знижують рівень сечової кислоти в плазмі крові: урикозуричні засоби (пробенецид, бензбромарон, сульфінпіразон, лезинурад, веринурад, дотинурад та архалофенат), інгібітори ксантиноксидази (алопуринол та топіроксостат), препарати пегільованої урикази можна розглядати в майбутньому як препарати резерву з можливістю поєднаного застосування з основними засобами для уратзнижувальної терапії.

Ключові слова: подагра, сечова кислота, гіперурикемія, колхіцин, фебуксостат, уратзнижувальна терапія, протизапальна терапія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів» (№ державної реєстрації: 0118U004461).

Вступ

Подагра є найбільш поширеним захворюванням суглобів у чоловіків, що супроводжується відкладенням у тканинах організму кристалів моноурату натрію (МУН) і запаленням, що розвивається у зв'язку з цим у осіб з гіперурикемією (ГУ), обумовленою факторами довкілля або генетичними детермінантами. Хоча подагра вважається однією з найпоширеніших форм артриту, її поширеність в Україні (0,4% від загальної популяції) слід вважати недооціненою [1]. Поширеність подагри серед дорослого населення США у 2007–2008 роках складає 3,9% (8,3 млн осіб), серед чоловіків – 5,9%, серед жінок – 2,0% [2]. Зростання захворюваності на подагру за рахунок збільшення екзо- та ендогенних пуринів, зменшення віку дебюту патології, погіршення якості життя та рання інвалідизація хворих, підвищення ризику кардіальних та нефрологічних ускладнень і смертності зумовлює актуальність проблеми.

Лікування подагри в нашій країні проводиться згідно з міжнародними рекомендаціями, які вказують на необхідність проведення уратзнижувальної терапії (УЗТ) всім пацієнтам з верифікованим діагнозом подагричного артриту [3]. В Україні основними уратзнижувальними препаратами для лікування подагри є алопуринол і фебуксостат. Останній зареєстрований у нашій країні через десятки років після появи алопуринолу. При

призначенні УЗТ рекомендовано титрування дози до досягнення цільового рівня сечової кислоти (СК) у сироватці крові. Основними цілями терапії подагри є купірування гострого нападу, попередження розвитку нових загострень захворювання та формування відкладень МУН в органах та тканинах.

Відомо, що уратзнижувальні засоби, що застосовуються на сьогоднішній день, нерідко викликають несприятливі реакції або мають обмеження до застосування [4], тому розробка нових, перспективних препаратів цього класу є дуже актуальним завданням.

Тому метою нашої статті був аналіз сучасних літературних даних щодо нових підходів та перспектив ведення пацієнтів із гострим подагричним артритом.

Основні принципи ведення пацієнтів з подагрою докладно викладені у рекомендаціях Європейської антиревматичної ліги (EULAR, European League Against Rheumatism) 2016 [5].

Згідно з першим принципом, кожен пацієнт повинен бути проінформований про патофізіологічні механізми розвитку захворювання і як наслідок – про необхідність зміни способу життя, ймовірні ускладнення та результат за відсутності лікування, варіанти медикаментозної терапії, можливість запобігання нових загострень артриту при регулярному контролі рівня СК та зниженні його до цільових значень.

Другий принцип розкриває основні рекомендації щодо способу життя. Він передбачає зниження маси тіла до норми шляхом контролю калорійності з'їденої їжі, виключення переїдання та відмови від прийому алкогольних напоїв. Помірні фізичні навантаження мають бути регулярними.

Третє положення, засноване на доведеному взаємозв'язку подагри із серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та хронічною хворобою нирок (ХХН), відображає необхідність скринінгу для раннього виявлення коморбідної патології (ожиріння, атеросклерозу, артеріальної гіпертензії), ішемічної хвороби серця, хронічної серцевої недостатності (ХСН)), динамічного контролю обмінних порушень, включаючи зміни вуглеводного обміну та дисліпидемію, а також запобігання розвитку серцево-судинних катастроф. Особливу увагу як на етапі підбору, так і під час проведення УЗТ рекомендується приділяти ХХН з контролем швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ).

Безсимптомна ГУ широко поширена у популяції (її частота досягає 18-21%) [1] і пов'язана з такими факторами ризику, як АГ, гіперглікемія, надлишкова вага та ожиріння, гіпертригліцеридемія, дисліпидемія, зниження ШКФ, жирова хвороба печінки, більшість з яких відомі як компоненти метаболічного синдрому [6]. Безсимптомна ГУ належить до чинників ризику серцево-судинних ускладнень, і тому її можна вважати цілком терапевтичного впливу. Однак ризик ускладнень сучасної специфічної УЗТ не дозволяє вважати безсимптомну ГУ показанням для призначення такого лікування, і його застосування може бути виправдане лише за наявності артриту; до того ж, переконливих даних про ефективність призначення УЗТ для профілактики подагри поки немає [3]. У дослідженнях за участю пацієнтів з безсимптомною ГУ частота розвитку артриту була дуже низькою як при призначенні УЗТ, так і при використанні плацебо (відповідно <1% та 5%), на тлі УЗТ не відзначалося зменшення смертності від ССЗ та ХХН [7, 8]. У клінічній практиці слід уникати призначення таким пацієнтам діуретиків, замість них для корекції підвищеного артеріального тиску можна призначати лозартан або амлодипін. При супутньому цукровому діабеті 2-го типу уратзнижувальний ефект описаний при призначенні метформіну та інгібіторів натрій-глюкозного транспортера 2-го типу (дапагліфлозин, емпагліфлозин) [9].

У червні 2020р. опубліковано оновлення рекомендацій Американської колегії ревматологів (ACR, American College of Rheumatology) щодо лікування подагри, в якому враховуються результати актуальних досліджень з тактики ведення пацієнтів з цим захворюванням [10].

Згідно з українськими клінічними рекомендаціями, як «першу лінію» лікування гострого артриту рекомендовано призначати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), колхіцин або глюкокортикоїди (ГК), що узгоджується з реко-

ментаціями ACR 2020 [3].

Колхіцин є ефективнішим засобом для профілактики рецидивів, зниження їх кількості та зменшення ступеня тяжкості гострих нападів подагри. Так, J. Yu та співавт. [11] проводили ретроспективне дослідження 273 пацієнтів з підтвердженим діагнозом подагри, що приймають фебуксостат, із супутньою терапією колхіцином або ГК всередину. У пацієнтів, які отримували колхіцин та ГК, було менше загострень, ніж за відсутності профілактичної терапії (відповідно 0,30 та 0,96 проти 2,47; $p < 0,005$), менше рецидивів протягом перших трьох місяців (відповідно 0, 26 і 0,71 проти 1,72; Як загальна кількість загострень ($p = 0,003$), так і кількість загострень протягом перших трьох місяців ($p = 0,008$) у групі колхіцину була меншою, ніж у групі ГК. Не було статистично значимих відмінностей щодо тривалості рецидивів між групами. Безпека колхіцину оцінювалася у роботі Y.-J. Oh та співавт. [12], які показали, що спільний тривалий прийом колхіцину та фебуксостату не збільшує гепатотоксичність у групі пацієнтів з подагрю порівняно з групою хворих, які приймали тільки фебуксостат. При загостренні артриту, згідно з новими рекомендаціями ACR (2020), переважно призначення нижчих доз колхіцину, хоча доза та тривалість лікування повинні визначатися тяжкістю загострення.

У разі недостатньої ефективності або при наявності протипоказань до застосування протизапальної терапії при загостренні рекомендується використання інгібіторів інтерлейкіну (ІЛ) 1 (канакінумаб, анакінра, рилонacetт), хоча й відзначається їхня висока вартість [13].

Канакінумаб є людським моноклональним антитілом IgG1к ізотипу до ІЛ-1 β , конкурентно інгібує зумовлену його дією активацію генів і продукцію медіаторів запалення – ІЛ-6 та циклооксигенази 2. У середині 2020 р. у США канакінумаб схвалений для лікування хвороби Стілла у дорослих високого ступеня активності [14]. У Європі препарат також дозволений для використання в лікуванні таких ревматичних захворювань, як хвороба Стілла та подагричний артрит [15]. Канакінумаб при гострому подагричному артриті зменшує біль ефективніше, ніж триамцинолону ацетонід. При використанні для профілактики нападів артриту канакінумаб знижує ризик їх виникнення більшою мірою, ніж колхіцин [16]. Призначення канакінумабу рекомендується пацієнтам з гострим подагричним артритом, які мають абсолютні протипоказання для застосування нестероїдних протизапальних засобів, колхіцину та ГК або отримували ці препарати раніше без ефекту, що знайшло своє відображення в рекомендаціях з діагностики та лікування подагри [17].

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні було проведено оцінку ефективності та безпеки анакінри при лікуванні гострих нападів подагри [18]. Паціє-

єнти з доведеним загостренням подагри були рандомізовані (1:1) для лікування анакінрою або проведення звичайної протизапальної терапії (колхіцином, напроксеном або преднізолоном). 43 пацієнти отримували анакінру та 45 – звичайну терапію. Основним показником ефективності була зміна інтенсивності болю між вихідним рівнем та середньою оцінкою болю на 2–4-й день за п'ятибальною шкалою. Анакінра не поступалася ефективністю звичайної терапії. Динаміка інтенсивності болю становила в середньому – 0,13 (95% довірчий інтервал (95% ДІ): – 0,44; 0,18) та – 0,18 (95% ДІ: – 0,44; 0,08) відповідно. У жодній із груп не спостерігалось несподіваних чи тяжких небажаних реакцій. Динаміка симптомів подагри в обох групах суттєво не відрізнялася. Таким чином, ефективність та безпека анакінри дозволяє розглядати її як ефективну альтернативу традиційним засобам.

Рілонацепт показав багатообіцяючі результати у кількох добре спланованих дослідженнях, що підтверджують доцільність його використання у пацієнтів з подагрою, які починають УЗТ. У поєднанні з існуючими традиційними методами терапії цей новий препарат дозволяє лікарям сформувати більше потенційних терапевтичних алгоритмів у популяції пацієнтів з подагрою, що важко піддається лікуванню [19].

У середині ХХ століття було продемонстровано високу ефективність адренкортикотропного гормону (АКТГ) для терапії подагри, проте він не знайшов широкого застосування, оскільки переважала думка, що механізм його дії пов'язаний виключно зі стимуляцією вироблення стероїдів наднирниками [20]. Пізніше стало очевидно, що АКТГ має стероїдnezалежні ефекти, і інтерес до нього відродився. У низці досліджень продемонстровано відносну безпеку АКТГ та її більш високу ефективність порівняно з НПЗП [21]. Крім того, середня кількість днів, необхідних для досягнення 100% ремісії подагри при використанні АКТГ, була такою самою, як і у пацієнтів, які отримували триамцінолон [22]. Ретроспективні дані підтверджують ефективність АКТГ у лікуванні гострої подагри у пацієнтів з коморбідною патологією, включаючи серцево-судинні захворювання, хронічні хвороби нирок та артеріальну гіпертензію, у тому числі у тих, хто був госпіталізований, причому всі пацієнти реагували після введення 1-3 доз. Однак слід зазначити, що доцільність застосування АКТГ при подагрі є сумнівною, оскільки досвід його використання при даному захворюванні був отриманий ще до появи ГК.

Також пацієнтам, які з різних причин не можуть приймати пероральні препарати, рекомендується лікування ГК (внутрішньом'язово, внутрішньовенно або внутрішньосуглобово) у поєднанні з інгібіторами ІЛ-1 або без них [23]. Схема лікування загострення подагричного артриту у конкретного пацієнта повинна підбиратися з урахуванням коморбідності, індивідуальної пе-

реносимості, а також лікарських взаємодій.

Нижче розглянемо сучасні дані щодо резервних у застосовуванні та перспективних уратзнижувальних препаратів. Існуючі зараз уратзнижуючі препарати можуть бути об'єднані в три групи залежно від механізму дії: 1) інгібітори ксантинооксидази, що зменшують секрецію СК (алопуринол, фебуксостат і топіроксостат); 2) урикозуричні засоби, що збільшують екскрецію СК нирками шляхом інгібування реабсорбції (пробенецид, бензбромарон, сульфінпіразон, архалофенат, лезинурад, веринурад та дотинурад); 3) препарати уратоксидази, що розщеплюють СК до розчинного у воді алантоїну (пеглотиказа та розбуриказа).

Алопуринол є найбільш вивченим, доступним і найчастіше призначеним препаратом, і йому беззаперечно віддається перевага перед іншими уратзнижувальними засобами для всіх хворих на подагру, включаючи пацієнтів з ХХН III стадії та вище. Це положення знайшло відображення у більшості клінічних рекомендацій у період з 2003р. по 2017р., а також у дослідженні, проведеному Q. Li та співавт. [24]. Однак використання алопуринолу в якості препарату першої лінії терапії подагри визнається далеко не всіма міжнародними та національними рекомендаціями щодо ведення хворих на подагру, і питання про вибір УЗТ при зниженій функції нирок залишається одним з найбільш спірних [25, 26].

Є дані, що дозволяють говорити про певні переваги фебуксостату. До них, безперечно, належить велика ефективність у досягненні цільових рівнів СК крові [3]. Дослідження FOCUS продемонструвало послідовне стабільне зниження концентрації СК під впливом фебуксостату: у перший рік лікування цільового рівня досягли 78% пацієнтів, на другий рік – 76%, на третій та четвертий роки – 84 та 90% відповідно; протягом перших 2 років знизилася потреба у протизапальній терапії та частота загострень. У 76,9% хворих, які мали на момент включення в дослідження тофуси, через 4 роки констатовано їхнє повне розсмоктування [27]. У 2019р. опубліковано результати дослідження 255 пацієнтів літнього віку з подагричним артритом у поєднанні з ХСН, що відповідало дуже високому серцево-судинному ризику [28]. Вони отримували фебуксостат (n=120) або алопуринол (n=135) і були зіставні за більшістю вихідних параметрів (віком, функціональним класом за NYHA, медикаментозною терапією та функціями нирок). Після спостереження протягом 5,1 року кумулятивне виживання за серцево-судинними ризиками склало 0,96 (95% ДІ: 0,93-0,99) у пацієнтів, які отримували фебуксостат, та 0,89 (95% ДІ: 0,84-0,93) – у пацієнтів, які отримували алопуринол. Відмінності між групами, скориговані з урахуванням основних факторів ризику ССЗ, були статистично значущі (p=0,04). Результати цього дослідження свідчать про те, що фебуксостат може впливати на рівень смертності від ССЗ у порівнянні з ало-

пуринолом у літніх пацієнтів з легкою та помірною ХСН.

Детальний огляд рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), присвячених безпеці та ефективності фебуксостату продемонстрував недосконалість дизайну CARES, єдиного на той момент великого дослідження, присвяченого порівнянню цих стратегій, що знижують СК. Справді, результати PKI FAST [29], отримані в подальшому, спростовують висновки Управління з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів та медикаментів США (FDA, Food and Drug Administration) та Європейського агентства з лікарських препаратів (EMA, European Medicines Agency) про переваги алопуринолу у пацієнтів з ССЗ.

Певні надії покладаються на новий селективний інгібітор ксантиноксидази – топіроксостат, який має хорошу біодоступність при прийомі всередину [30]. Його фармакологічно активний метаболіт топіроксостат N-глюкуроніду (F11741) продукується печінкою. In vivo топіроксостат викликає дозозалежне зниження екскреції альбуміну з сечею та плазмовою активністю ксантиноксидази [31]. Ці результати були підтвержені при лікуванні пацієнтів з ГУ, які мали III стадію ХСН, у яких топіроксостат у дозі 160 мг/добу. знижував рівень СК та екскрецію альбуміну з сечею [32]. У пацієнтів з ГУ, які перебувають на гемодіалізі, препарат у нижчій дозі, ніж алопуринол, призводить до значного зниження вмісту СК і добре переноситься [33]. Нещодавно проведене дослідження ETUDE підтвердило позитивний вплив топіроксостату на функцію нирок у пацієнтів із клінічно вираженою діабетичною нефропатією [34]. Однак клінічні дані про топіроксостат поки обмежені.

Добре відомі урикозуричні препарати пробенецид, бензбромарон і сульфінпіразон мало застосовуються в нашій країні з різних причин, хоча є багаторічний досвід їх застосування, наприклад, у США. Останніми роками інтерес фахівців повертають нові, перспективні урикозуричні препарати – лезинурад, веринурад, архалофенат та дотинурад – які активно вивчаються й нині.

Пробенецид запобігає реабсорбції органічних аніонів із проксимальних каналців нирок головним чином за рахунок інгібування активності білка-переносника URAT1 (SLC22A12). Не виключено, що він також може впливати на OAT1 (SLC22A6), OAT4 (SLC22A11) та OAT10. Більше того, пробенецид є конкурентним інгібітором каналу вивільнення аденозинтрифосфату паннексину 1, беручи участь в активації інфламасоми, яка вивільняє IL-1 β , що відіграє ключову роль у патогенезі атеросклерозу [35]. Навпаки, пробенецид у ефективній фармакологічній концентрації 1 ммоль/л in vitro, мабуть, не впливає на GLUT9 (SLC2A9) [36]. Пробенецид може збільшувати зниження сироваткової концентрації СК на фоні лікування алопуринолом, але ця сприятлива взаємодія є значущою лише при СКФ>50

мл/хв [37]. У той же час його слід використовувати з обережністю у пацієнтів з кліренсом креатиніну <50 мл/хв, оскільки даних про довгострокову безпеку та ефективність препарату у таких хворих поки немає. Обережність слід виявляти і під час лікування пацієнтів старшого віку [38]. Велике обсерваційне дослідження, що включало 38888 літніх хворих на подагру, показало, що порівняно з алопуринолом лікування пробенецидом пов'язане зі зниженням ризику серцево-судинних подій, включаючи інфаркт міокарда, інсульт та загострення серцевої недостатності [39]. Однак ні алопуринол, ні пробенецид не надавали сприятливого впливу на функцію ендотелію у людей середнього віку з надмірною вагою, які не страждають на АГ [40]. Нарешті, пробенецид знижує виведення нирками і, як наслідок, збільшує концентрацію в плазмі деяких органічних кислот, таких як антибіотики та індометацин при одночасному застосуванні [41]. У США пробенецид та колхіцин доступні у комбінації. Це поєднання може бути запропоноване пацієнтам з рецидивуючими нападами гострого подагричного артриту, які потребують УЗТ [42].

Бензбромарон – урикозуричний препарат, який вважається ефективнішим за пробенецид. Він інгібує транспорт СК за допомогою URAT1 (SLC22A12) та GLUT-9 (SLC2A9) in vitro, хоча в терапевтичних дозах його дія на GLUT-9 може бути мінімальною [43]. In vitro він також перешкоджає захопленню СК OAT1 (SLC22A6) [44]. Метаболізм бензбромарону в печінці дозволяє його призначати пацієнтам з легкою та помірною ХСН, оскільки при тривалому застосуванні він, мабуть, затримує розвиток термінальної стадії ниркової недостатності набагато ефективніше, ніж алопуринол [45]. Однак його слід уникати при СКФ<30 мл/хв через ризик гепатотоксичності [46]. Більше того, він протипоказаний пацієнтам із сечокам'яною хворобою та хворобами крові [47]. Через потенційну гепатотоксичність бензбромарон було знято з продажу в США та на деяких європейських ринках. Однак, незважаючи на цю обставину, його, як і раніше, призначають у деяких країнах Південної Америки та Азії [48].

Сульфінпіразон є метаболітом аналогу фенілбутазону (G25671 Cl), який швидко всмоктується із шлунково-кишкового тракту та зв'язується головним чином з білками плазми. Сульфінпіразон спочатку використовувався як урикозуричний засіб для лікування подагри на початку 50-х років ХХ ст. Таким чином, ранні дослідження взаємозв'язку між фармакологічними властивостями та біологічними ефектами були орієнтовані на його здатність знижувати концентрацію СК у плазмі крові. Ці дослідження проводилися як на людях, так і на тваринах і продемонстрували, що 48-54% введеного препарату виводилося у вигляді незміненого сульфінпіразону, 10-13% метаболізувалося до метаболітів гідроксисульфінпіразону та 28-38% кон'югувалось із С-глюкуроною кислотою. Незмінений сульфінпі-

разон виявився найпотужнішим сечогінним агентом. У 1960-х років Н.А. Smythe і співавт. повідомили, що сульфінпіразон впливає на функцію тромбоцитів, будучи потужним антиагрегантом, що служить обмеженням для його застосування як урикозуричний засіб [49]. Вважається, що сульфінпіразон є оборотним інгібітором активності оксигенази циклу тромбоцитів [50].

Цікаві дані отримані R. Fleischmann та співавт., які вивчали ефективність селективного інгібітора реабсорбції СК лезинураду у поєднанні з фебуксостатом. Робота являла собою багаточентрове дослідження, до якого включалися хворі на подагру з ГУ >8 мг/дл після скасування УЗТ. Фебуксостат у дозі 40 або 80 мг на добу призначали з 1-го по 21-й день, лезинурад по 400 мг на добу додавали на 8-14-й день, а на 15-21-й день його дозу збільшували до 600 мг на добу. Концентрація СК у крові та параметри фармакокінетики препаратів оцінювалися наприкінці кожного тижня. На тлі монотерапії фебуксостатом у зазначених дозах 67% та 56% пацієнтів відповідно досягли рівня МК < 6 мг/дл. При призначенні фебуксостату у поєднанні з лезинурадом цей рівень був досягнутий у 100% випадків. Комбінована терапія не супроводжувалася клінічно значущими змінами фармакокінетики обох препаратів, і її добре переносили [42]. У ході III фази клінічного дослідження, що поєднує дані хворих на подагру з історією непереносимості або мають протипоказання до призначення інгібіторів ксантиноксидази, була виявлена висока частота підвищення рівня креатиніну в сироватці та несприятливих реакцій, пов'язаних з нирками, використання монотерапії лезинурадом у дозі 400 мг на добу проти плацебо [41]. З цієї причини лезинурад не слід застосовувати як монотерапію. Водночас метааналіз, що поєднує дані п'яти РКД, підтвердив, що лезинурад має прийнятний профіль безпеки, при цьому інфекції верхніх дихальних шляхів та артеріальну гіпертензію зустрічаються найчастіше, а тимчасові явища, пов'язані з ХНН, виявляються рідше [23].

Великі надії щодо контролю ГУ, особливо у осіб з непереносимістю алопуринолу та/або фебуксостату або недостатньою їх ефективністю, покладаються на новий лікарський засіб – агоніст PPAR-γ архалофенат. Це урикозуричний препарат, який блокує реабсорбцію СК та пригнічує запалення, спричинене кристалами МУН та сімейством групи білків NALP-3. А. Abhishek [48] було показано, що архалофенат у дозі 600 та 800 мг на добу запобігає атакам подагричного артрити при одночасному зниженні рівня уратів у сироватці крові на 19% і 24% відповідно. А. Steinberg та співавт. [49] показали, що комбінація архалофенату у дозі 800 мг/добу і фебуксостату в дозі 80 мг на добу знижує рівень СК у крові більшою мірою, ніж монотерапія фебуксостатом. При цьому досягається цільовий рівень СК у крові <360 мкмоль/л. В цілому архалофенат виявився безпечним, він не викликав серйозних

несприятливих реакцій і не змінював ниркову функцію.

Цікаві дані отримані при дослідженні препарату веринурад. Він є високоафінним та селективним інгібітором транспортера URAT1, і в даний час вивчається можливість його використання для лікування подагри та безсимптомної ГУ. Цей засіб є одним із найефективніших інгібіторів URAT1, які були виділені до теперішнього часу. In vivo одноразова доза веринураду 40 мг спричиняла зниження сироваткового рівня СК на 62%. Багаторазове застосування веринураду в дозі 10 мг забезпечувало зниження сироваткового рівня СК на 61%. При цьому відзначалася хороша переносимість препарату та відсутність серйозних несприятливих реакцій [47]. Більше того, одночасне застосування алопуринолу в дозі 300 мг та веринураду в дозах 2,5-20 мг супроводжувалося дозозалежним зниженням концентрації СК без підвищення рівня креатиніну в сироватці [35]. Ефективність та безпека веринураду нещодавно оцінювалися у двох плацебо-контрольованих клінічних випробуваннях II фази за участю пацієнтів з подагою або безсимптомною ГУ. Незважаючи на те, що монотерапія веринурадом призвела до стійкого зниження рівня СК, виникло кілька небажаних реакцій з боку нирок. До дослідження було включено 204 пацієнти. У 6 (2,4%) хворих у групі веринураду відзначалося підвищення рівня креатиніну плазми, і у 5 з них діагностовано гостре ниркове ушкодження. Однак у жодному з цих епізодів зазначені порушення не призводили до необхідності застосування замісної ниркової терапії. Враховуючи ці дані, автори дійшли висновку, що веринурад не може бути рекомендований як монотерапія у пацієнтів з подагою [29].

Новий перспективний препарат дотинурад, що є селективним інгібітором реабсорбції СК, був розроблений у Японії у 2018 р. Він може застосовуватися у пацієнтів з ГУ/подагою, оскільки у них часто спостерігається недостатня екскреція СК, що потребує інгібування URAT -1 для виведення її надлишку нирками. Більше 300 пацієнтів були включені до багаточентрового відкритого дослідження зі збільшенням дози, проведеного у 26 медичних закладах для оцінки довгострокової ефективності та безпеки дотинураду. Результати показали, що зниження рівня СК було значним навіть на ранньому етапі (2 тижні), і ефективність зберігалася протягом усього періоду спостереження (58 тижнів) [33]. При призначенні дотинураду в дозі 0,5 мг рівень СК у сироватці після 2 тижня знизився приблизно на 20% і протягом усього періоду дослідження залишався низьким, становлячи 40-60% від вихідного. При використанні підтримуючої дози 2 мг після 10-го тижня терапії у 90% пацієнтів сироватковий рівень СК становив менше 6 мг/дл. Цей ефект залишався стабільним протягом усього періоду спостереження. Незначне збільшення рівня у-глутамілтранспептидази спостерігалася після

34 тижнів застосування дотинураду у дозі 2 та 4 мг. Однак таке збільшення було тимчасовим, і жодних додаткових відхилень не спостерігалось до 58-го тижня. Нове загострення подагричного артриту в період з 34-го по 58-й тиждень спостерігалось менш ніж у 1% пацієнтів, і сироватковий рівень СК залишався нижче 6,0 мг/дл у 90% пацієнтів. Ці дані показують, що дотинурад може пригнічувати розвиток подагричного артриту, знижуючи ризик його загострень.

Згідно з останньою версією рекомендацій ACR (2020) щодо лікування подагри, у пацієнтів із виснажливою, важкою хронічною тофусною подагрюю та низькою якістю життя, у яких неможливо досягти цільового сироваткового рівня СК при призначенні будь-яких інших доступних лікарських засобів у максимальній терапевтичній включаючи комбінації, можливе використання пеглотикази [10, 21, 42]. Пеглотиказа є продуктом пегільованої урикази, що синтезується генетично модифікованим штамом *Escherichia coli* і стимулює окислення СК в алантоїн. Цей препарат може бути розглянутий як альтернатива алопуринолу та фебуксостату при рефрактерності до інгібіторів ксантиноксидази. Препарат дозволив досягти цільового рівня СК у 42% хворих на подагру [13], що є непоганим результатом і дозволяє сподіватися, що він допоможе пацієнтам з цим захворюванням при непереносимості, неефективності або наявності протипоказань до призначення алопуринолу та фебуксостату.

ГУ є проявом низки захворювань і потребує відповідного і часто раннього лікування через важкі наслідки, які вона може викликати. Швидке та виражене підвищення рівня СК при синдромі лізису пухлини (TLS, tumor lysis syndrome), а також хронічна ГУ з нижчими рівнями СК, що відповідають таким при подагрі, в основному пошкоджують ниркову тканину. Для запобігання або лікування цих наслідків запропоновано новий терапевтичний варіант впливу – препарат розбуриказу, який є рекомбінантною формою ферменту уратоксидази [44]. Цей фермент перетворює гіпоксантин і ксантин на аллантоїн, більш розчинну молекулу, що легко екскретується нирками. Обмеженням використання розбурикази залишається її вартість, що диктує вибір даного препарату тільки для запобігання TLS у пацієнтів із високим ризиком раку та у разі алергії або неможливості приймати алопуринол перорально як при TLS, так і при подагрі. Було проведено дослідження, метою якого була оцінка ефективності та безпеки двох варіантів експериментального застосування розбурикази в дозі 0,2 мг/кг у пацієнтів з подагрюю, що не піддається лікуванню алопуринолом [35]. П'ять пацієнтів отримували 6 щомісячних інфузій розбурикази (група 1) та ще п'ять – 5 щоденних інфузій (група 2). У групі 1 рівень СК у сироватці крові після 6 інфузій значно знизився – з $612,6 \pm 162,4$ до $341,2 \pm 91,8$ мкмоль/л ($p=0,001$). Зменшення тофусів спостерігалось у двох пацієнтів.

У 2-й групі щоденні інфузії призводили до швидкого, помітного зниження рівня СК під час лікування. Проте через 1 і 2 місяці концентрація МК була трохи нижчою, ніж до лікування (відповідно $511,5 \pm 128,4$, $572,0 \pm 96,2$ та $573,6 \pm 48,2$ мкмоль/л). У жодного пацієнта групи 2 не спостерігалось зменшення розмірів тофусів. У 8 із 10 пацієнтів спостерігалися несприятливі події, найбільш поширеним з яких було загострення подагри, що виникало незважаючи на профілактичне лікування колхіцином. Автори вважають, що щомісячні вливання розбурикази, мабуть, можуть бути використані для лікування важкої подагри при неефективності інших засобів. Таким чином, на додаток до алопуринолу, гідратації та підлужування сечі розбуриказу є новою альтернативою для лікування та профілактики ГУ у пацієнтів з гематологічними злоякісними новоутвореннями. Швидкий початок дії та здатність знижувати підвищений рівень СК є перевагами розбурикази порівняно з алопуринолом. Це може дозволити пацієнтові негайно пройти курс хіміотерапії.

Висновок

Подагричний артрит як одне з найпоширеніших хронічних запальних захворювань суглобів потребує оптимізованої тактики немедикаментозної та лікарської терапії. Існують значні резерви оптимізації протизапальної терапії шляхом розширеного використання колхіцину замість нестероїдних протизапальних засобів при атаках артриту та ініціації лікування препаратами, що знижують рівень уратів. Певні надії при лікуванні загострень подагри покладаються на ефективні нові протизапальні засоби – інгібітори ІЛ-1 (канакинумаб, анакінра, рилонасепт) та АКТГ. Твердження FDA про те, що призначення фебуксостату асоціюється з вищими показниками смертності від ССЗ та інших причин, порівняно з алопуринолом, суперечить результатам новітнього РКИ FAST, які дозволяють розглядати фебуксостат як повноцінний препарат для УЗТ подагри у тому числі й у пацієнтів, які мають супутні ССЗ та ХХН. Нові уратзнижуючі препарати – топіроксостат, архалофенат, лезинурад, веринурад, дотинурад, пеглотиказа та розбуриказа – показують високу ефективність, відображають напрями пошуку нових фармакологічних мішеней і чекають клінічної оцінки не лише як монопрепарати, але й у поєднанні з основами УЗТ у перспективі.

Внесок авторів

Ткаченко М.В. – а) концепція та дизайн; б) адміністративна підтримка; в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних; д) аналіз та інтерпретація результатів; е) написання рукопису; ж) редагування рукопису; з) остаточне затвердження рукопису. Бабаніна М.Ю. – а) концепція та дизайн; б) адміністративна підтримка; в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних. Волченко

Г.В. – в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних. Кітура Є.М. – в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних. Кир'ян О.А. – в) надання матеріалів для дослідження; г) збір та узагальнення даних.

Конфлікт інтересів

Конфлікт інтересів відсутній

References

- Shuba NM. Giperurikemiya – multimorbidnaya patologiya [Hyperuricemia is a multimorbid pathology]. *Ukrainskii revmatologicheskii zhurnal*. 2015;1(59):72-83. (Ukrainian)
- Zhdan VM, Tkachenko MV, Babanina MYu, et al. Podahrychna nefropatiia: vybir startovoi terapii u komorbidnoho patsiienta [Gouty nephropathy: choice of initial therapy in a comorbid patient]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2022;3(166):194-205. (Ukrainian)
- Zhdan VM, Shylkina LM, Babanina MYu, et al. Multydystsiplinarnyi pidkhid do diahnozyky hiperurykemichnoho syndromu yak proiavu polimorbidnoi patolohii v praktytsi simeinoho likaria [A multidisciplinary approach to the diagnosis of hyperuricemic syndrome as a manifestation of polymorbid pathology in the practice of a family doctor]. *Skhidnoievropeyskyi zhurnal vnutrishnoi ta simeinoi medytsyny*. 2016;1:10-11. (Ukrainian)
- Tkachenko MV. Hipourykemichna terapiia dlia profilaktyky ta likuvannya podahry: aktualnyi stan problemy [Hypouricemic therapy for the prevention and treatment of gout: the current state of the problem]. *Svit medytsyny ta biolohii*. 2017;4(62):197-203. (Ukrainian)
- Richette P, Doherty M, Pascual E, et al. 2016 updated EULAR evidence-based recommendations for the management of gout. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(1):29-42.
- Zhdan VM, Lebid VH, Khaimenova HS, Ishcheikina YuO. Podahra i arterialna hipertenzii: osoblyvosti terapii [Gout and arterial hypertension: features of therapy]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*. 2020;20(1(69)):100-105. (Ukrainian)
- Liu P, Wang H, Zhang F, et al. The effects of allopurinol on the carotid intima-media thickness in patients with type 2 diabetes and asymptomatic hyperuricemia: A three-year randomized parallel-controlled study. *Intern Med*. 2015;54(17):2129-2137.
- Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al.; FEATHER Study Investigators. Febuxostat therapy for patients with stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: A randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2018;72(6):798-810.
- FitzGerald JD, Dalbeth N, Mikuls T, et al. 2020 American College of Rheumatology guideline for the management of gout. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2020;72(6):744-760.
- Yu J, Qiu Q, Liang L, et al. Prophylaxis of acute flares when initiating febuxostat for chronic gouty arthritis in a real-world clinical setting. *Mod Rheumatol*. 2018;28(2):339-344.
- Oh YJ, Moon KW. Combined use of febuxostat and colchicine does not increase acute hepatotoxicity in patients with gout: A retrospective study. *J Clin Med*. 2020;9(5):1488.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. FDA approves first treatment for adult onset Still's disease, a severe and rare disease. 2020. Available from: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-treatment-adult-onset-stills-disease-severe-and-rare-disease>.
- European Medicines Agency (EMA). [Internet]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en>.
- Schlesinger N. Canakinumab in gout. *Expert Opin Biol Ther*. 2012;12(9):1265-1275.
- Janssen CA, Oude Voshaar MAH, Vonkeman HE, et al. Anakinra for the treatment of acute gout flares: A randomized, double-blind, placebo-controlled, active-comparator, non-inferiority trial. *Rheumatology (Oxford)*. 2019;58(8):1344-1352.
- Tran TH, Pham JT, Shafeeq H, et al. Role of interleukin-1 inhibitors in the management of gout. *Pharmacotherapy*. 2013;33(7):744-753.
- Hench PS, Slocumb CH, Polley HF, Kendal EC. Effect of cortisone and pituitary adrenocorticotrophic hormone (ACTH) on rheumatic diseases. *J Am Med Assoc*. 1950;144(16):1327-1335.
- Nisar MK. Crystallising the role of adrenocorticotrophic hormone in the management of acute gout: A review. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;37(1):137-145.
- Daoussis D, Bogdanos DP, Dimitroulas T, et al. Adrenocorticotrophic hormone: an effective "natural" biologic therapy for acute gout? *Rheumatol Int*. 2020;40(12):1941-1947.
- Li Q, Li X, Wang J, et al. Diagnosis and treatment for hyperuricemia and gout: A systematic review of clinical practice guidelines and consensus statements. *BMJ Open*. 2019;9(8):e026677.
- Schumacher Jr HR, Becker MA, Wortmann RL, et al. The FOCUS trial 48-month interim analysis: Long-term clinical outcomes of treatment with febuxostat in subjects with gout in an ongoing phase 2, open-label extension study. *Arthritis Rheum*. 2006;54(9):319-320.
- Cicero AFG, Cosentino ER, Kuwabara M, et al. Effects of allopurinol and febuxostat on cardiovascular mortality in elderly heart failure patients. *Intern Emerg Med*. 2019;14(6):949-956.
- MacDonald TM, Ford I, Nuki G, et al.; Members of the FAST Study Group. Protocol of the Febuxostat versus Allopurinol Streamlined Trial (FAST): A large prospective, randomised, open, blinded endpoint study comparing the cardiovascular safety of allopurinol and febuxostat in the management of symptomatic hyperuricaemia. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005354.
- Cicero AFG, Fogacci F, Kuwabara M, Borghi C. Therapeutic strategies for the treatment of chronic hyperuricemia: An evidence-based update. *Medicina (Kaunas)*. 2021;57(1):58.
- Nakamura T, Murase T, Nampei M, et al. Effects of topiroxostat and febuxostat on urinary albumin excretion and plasma xanthine oxidoreductase activity in db/db mice. *Eur J Pharmacol*. 2016;780:224-231.
- Hosoya T, Ohno I, Nomura S, et al. Effects of topiroxostat on the serum urate levels and urinary albumin excretion in hyperuricemic stage 3 chronic kidney disease patients with or without gout. *Clin Exp Nephrol*. 2014;18(6):876-884.
- Nagaoka Y, Tanaka Y, Yoshimoto H, et al. The effect of small dose of topiroxostat on serum uric acid in patients receiving hemodialysis. *Hemodial Int*. 2018;22(3):388-393.
- Kato S, Ando M, Mizukoshi T, et al. Randomized control trial for the assessment of the anti-albuminuric effects of topiroxostat in hyperuricemic patients with diabetic nephropathy (the ETUDE study). *Nagoya J Med Sci*. 2016;78(2):135-142.
- Silverman W, Locovei S, Dahl G. Probenecid, a gout remedy, inhibits pannexin 1 channels. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2008;295:761-767.
- Bach MH, Simkin PA. Uricosuric drugs: The once and future therapy for hyperuricemia? *Curr Opin Rheumatol*. 2014;26:169-175.
- Chung Y, Stocker SL, Graham GG, Day RO. Optimizing therapy with allopurinol: Factors limiting hypouricemic efficacy. *Am J Med Sci*. 2008;335(3):219-226.
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 updated Beers Criteria for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63:2227-2246.
- Kim SC, Neogi T, Kang EH, et al. Cardiovascular risks of probenecid versus allopurinol in older patients with gout. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(9):994-1004.
- Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, et al. Effect of uric acid-lowering agents on endothelial function: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension*. 2017;69(2):243-248.
- Lee MH, Graham GG, Williams KM, Day RO. A benefit-risk assessment of benzbromarone in the treatment of gout. Was its withdrawal from the market in the best interest of patients? *Drug Saf*. 2008;31(8):643-665.
- Ichida K, Hosoyama M, Kimura H, et al. Urate transport via human PAH transporter hOAT1 and its gene structure. *Kidney Int*. 2003;63(1):143-155.
- Chou HW, Chiu HT, Tsai CW, et al.; CMUH Kidney Research Group. Comparative effectiveness of allopurinol, febuxostat and benzbromarone on renal function in chronic kidney disease patients with hyperuricemia: A 13-year inception cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2018;33(9):1620-1627.
- Zhang MY, Niu JQ, Wen XY, Jin QL. Liver failure associated with benzbromarone: A case report and review of the literature. *World J Clin Cases*. 2019;7(13):1717-1725.
- Robinson PC, Dalbeth N. Lesinurad for the treatment of hyperuricaemia in people with gout. *Expert Opin Pharm*. 2017;18:1875-1881.
- Smythe HA, Ogryzlo MA, Murphy EA, Mustard JF. The effect of sulfipyrazone (anturan) on platelet economy and blood coagulation in man. *Can Med Assoc J*. 1965;92(15):818-821.
- Buchanan MR. Sulfipyrazone: relationship between dose, kinetics, plasma concentrations and biological effects. *Thromb Res Suppl*. 1983;4:89-92.
- Fleischmann R, Kerr B, Yeh LT, et al.; RDEA594-111 Study Group. Pharmacodynamic, pharmacokinetic and tolerability evaluation of concomitant administration of lesinurad and febuxostat in gout patients with hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2014;53(12):2167-2174.
- Tausche AK, Alten R, Dalbeth N, et al. Lesinurad monotherapy in gout patients intolerant to a xanthine oxidase inhibitor: A 6-month

- phase 3 clinical trial and extension study. *Rheumatology (Oxford)*. 2017;56(12):2170-2178.
44. Haber SL, Fente G, Fenton SN, et al. Lesinurad: A novel agent for management of chronic gout. *Ann Pharmacother*. 2018;52(7):690-696.
45. Abhishek A. Managing gout flares in the elderly: Practical considerations. *Drugs Aging*. 2017;34(12):873-880.
46. Steinberg AS, Vince BD, Choi YJ, et al. The pharmacodynamics, pharmacokinetics, and safety of arhalofenate in combination with febuxostat when treating hyperuricemia associated with gout. *J Rheumatol*. 2017;44(3):374-379.
47. Shen Z, Gillen M, Miner JN, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of verinurad, a selective uric acid reabsorption inhibitor, in healthy adult male subjects. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:2077-2086.
48. Fleischmann R, Winkle P, Miner JN, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic effects and safety of verinurad in combination with allopurinol in adults with gout: A phase IIa, open-label study. *RMD Open*. 2018;4(1):e000584.
49. Fitz-Patrick D, Roberson K, Niwa K, et al. Safety and efficacy of verinurad, a selective URAT1 inhibitor, for the treatment of patients with gout and/or asymptomatic hyperuricemia in the United States and Japan: Findings from two phase II trials. *Mod Rheumatol*. 2019;29(6):1042-1052.
50. Kuriyama S. Dotinurad: A novel selective urate reabsorption inhibitor as a future therapeutic option for hyperuricemia. *Clin Exp Nephrol*. 2020;24(Suppl 1):1-5.

Summary

MODERN VIEW ON ANTI-INFLAMMATORY AND URAT-LOWERING THERAPY FOR GOUT

Tkachenko M.V., Babanina M.Yu., Volchenko H.V., Kitura Ye.M., Kyryan O.A.

Key words: gout, uric acid, hyperuricemia, colchici

This article provides a thorough analysis of new and promising pharmaceuticals for the treatment of gout, encompassing anti-inflammatory and urate-lowering therapies. It covers drugs that have already received regulatory approval and are in active clinical use, as well as those in various stages of implementation and clinical research, showcasing their notable efficacy and safety. Additionally, the article discusses contemporary gout treatment approaches in alignment with international and domestic clinical guidelines. Emphasis is placed on the safety and efficacy of colchicine in gouty arthritis and its cardioprotective properties for patients with gout and comorbid cardiovascular disease. The article provides the information on the effectiveness of canakinumab, a new anti-inflammatory agent for the symptomatic therapy of gout. The effectiveness and safety of anakinra makes it possible to consider it as a promising alternative to the traditional approach to the anti-inflammatory therapy of gout. Ryloncept allows physicians to develop more effective treatment algorithms for those patients with gout who unsatisfactory respond to conventional therapy. The article provides a historical perspective on the use of adrenocorticotrophic hormone as an anti-inflammatory agent for gout. It also highlights existing, new, and potential anti-inflammatory drugs, with a primary focus on the safety and effectiveness of febuxostat, supported by recent large randomized clinical trial results. Additionally, the article describes other medications aimed at reducing uric acid levels in the bloodstream, including uricosuric agents (such as probenecid, benzbromarone, sulfipyrazone, lesinurad, verinurad, dotinurad, and archalofenate), xanthine oxidase inhibitors (allopurinol and topiroxostat), and pegylated uricase drugs, which may hold promise for future use in combination with primary urate-lowering therapies.